

CONTROVERSIAS EN ANESTESIA INHALATORIA: XENÓN VERSUS ÓXIDO NITROSO

* Carmine Pascuzzo – Lima. ** Rafael Eloy Agüero Peña

PALABRAS CLAVE: Xenón. Óxido Nitroso.

RESUMEN

El Óxido nitroso se ha utilizado rutinariamente en clínica por más de un siglo, como un anestésico seguro y eficiente, con muy poca toxicidad; no obstante, en la actualidad ha sido superado por otro agente gaseoso, el xenón, en casi todos los aspectos. En este artículo se revisan las diferencias entre estos dos anestésicos, con relación a sus aspectos clínicos y farmacoeconómicos. Al compararlo con el óxido nitroso, se ha demostrado que el xenón tiene más eficacia y un mejor perfil de toxicidad, sin generar efectos dañinos en el ambiente. Sin embargo, a pesar de sus propiedades como un agente anestésico casi ideal, el alto costo del xenón podría seguir impidiendo un uso clínico más extendido.

CONTROVERSIES IN INHALATORY ANESTHESIA: XENON VERSUS NITROUS OXIDE.

KEY WORDS: Xenon. Nitrous Oxide.

SUMMARY

Nitrous oxide has been in routine clinical use for over a century as a safe and effective anesthetic with scarce toxicity; however, it is currently surpassed by another gaseous drug, xenon, in almost every way. This article reviews the differences between these two anesthetics, with regard to clinical aspects and pharmacoeconomics. In comparison with nitrous oxide, xenon has been demonstrated to have better anesthetic efficacy and better toxicity profile, while displaying no harmful effects on the environment. However, regardless of its properties as a virtually ideal anesthetic gas, the high cost of xenon would keep preventing its widespread clinical use.

* Médico Cirujano. Profesor Asociado. Sección de Farmacología. Decanato de Ciencias de la Salud – UCLA.

* Médico Anestesiólogo. Profesor Asociado. Departamento de Anestesiología. Decanato de Ciencias de la Salud – UCLA.

Xenón

La diversidad química de los agentes usados para lograr anestesia es impresionante e incluye desde pequeñas moléculas orgánicas hasta cadenas más largas (alcoholes, cetonas, esters, éteres, etc.) y elementos raros (1, 2). Dentro de estos últimos están los gases nobles, como el neón, el argón, el kriptón y el xenón, en especial este último cuyas propiedades anestésicas se han conocido por más de 60 años (1-7).

El xenón, pues, pertenece al grupo de los gases nobles, antes llamados gases inertes por la errada suposición de que no podían llegar a formar parte de ningún tipo de compuesto químico (el xenón puede formar sales complejas, clatratos, compuestos halogenados, óxidos, etc.). El peso molecular del xenón es 131; su punto de fusión es 165 °K y el de congelación es 162 °K (-108 y -111 °C, respectivamente); es un gas incoloro, inodoro, insípido, muy insoluble en agua.

La principal fuente de xenón es la atmósfera, en la cual se encuentra a una concentración de 0,00005 partes por millón, lo que implica que en una habitación cúbica de 4 metros de lado hay solo unos 3,2 ml de este gas. Por esta razón, su aislamiento es práctico solamente en plantas de separación de aire muy grandes, que aislen al menos 1000 toneladas de oxígeno por día. Afortunadamente, hay algún interés en el aislamiento de xenón, pues aparte de la anestesia tiene otras aplicaciones, incluyendo lámparas de alta intensidad, láseres, tubos de rayos X; por otra parte, una de sus más recientes aplicaciones es en la industria aerospacial, en la que este gas, como parte de motores iónicos para maniobras satelitales, se torna irrecuperable, pues se disipa completamente en el espacio (8).

Hay pruebas de que el mecanismo de acción del xenón podría tener una pequeña relación con la transmisión GABAérgica, la mayor parte de la evidencia apunta hacia la interferencia de la actividad de los receptores de NMDA, cuya actividad es inhibida por el xenón con gran potencia (4, 8, 9-12).

El xenón (al igual que el óxido nitroso) parece tener cierta capacidad de inhibir a los receptores serotoninérgicos 5HT_{3A} y a los nicotínicos, aunque es muy poco probable que en el último caso la

acción contribuya a su efecto, ya que la activación de receptores nicotínicos genera un efecto antinociceptivo; además, el xenón puede inhibir la bomba de calcio de la membrana plasmática (alterando la excitabilidad neuronal), pudiendo también disminuir las respuestas nociceptivas a nivel de las neuronas del asta dorsal de la médula espinal (8, 9). El xenón aumenta la liberación cerebral de acetilcolina, lo que puede formar parte de su efecto anestésico, ya que los niveles de este neurotransmisor no vuelven a sus valores basales sino hasta 3 ó 4 horas del inicio de la administración (13).

Independientemente de cuántos y cuáles mecanismos coadyuvantes puedan existir, parece haber cierto consenso en que el antagonismo del receptor NMDA sería responsable de la mayor parte de la acción anestésica del xenón.

El interés actual del xenón en la anestesia se debe a que tiene propiedades que lo acercan al anestésico ideal, planteándose desde hace ya varios años que pudiera llegar a reemplazar al óxido nitroso; sus características en el contexto de la práctica anestésica, se resaltan al compararlo con el óxido nitroso (1, 3-7, 10, 14).

Óxido Nitroso

El óxido nitroso, o protóxido de nitrógeno, es un gas incoloro y sin olor, con un peso molecular de alrededor de 44 (15); su punto de fusión es 184 °K y el de congelación es 182 °K (-89 y -91 °C, respectivamente) y es casi insoluble en agua.

El mecanismo de acción del óxido nitroso no es aún bien comprendido. Aunque había habido cierto consenso en que el óxido nitroso debía actuar en una o más familias de canales iónicos activados por ligandos, no se conocía claramente en cuáles de ellas y hasta resultaba extraño el hecho de que el óxido nitroso prácticamente no afectara la transmisión GABAérgica, que parece ser el blanco por excelencia de los anestésicos volátiles; en realidad, el óxido nitroso actúa sobre la transmisión mediada por receptores NMDA, inhibiéndola, tal y como lo parece hacerlo el xenón (11, 12); los receptores nicotínicos son susceptibles también al óxido nitroso (12).

Algo importante de considerar es que la acción antinociceptiva del óxido nitroso tiene un componente espinal, aparentemente mediado por medio de la transmisión alfa-2 adrenérgica y afectaría la transmisión dopaminérgica (16-18).

Comparación del Xenón y el Óxido Nitroso en la práctica anestésica

En primer lugar, se destacan las similitudes de ambos agentes. Por ejemplo, ambos agentes son gases en condiciones normales, lo que hace innecesario el proceso de vaporización que requieren los agentes volátiles; además, ambos tienen una muy alta y similar capacidad analgésica (15), manifestada a niveles muy por debajo de las respectivas Concentraciones Alveolares Mínimas (CAM) (6); es de destacar que la analgesia se correlaciona con la capacidad anestésica, ya que la capacidad de ambos agentes es prácticamente idéntica si se utilizan a fracciones equivalentes de las respectivas CAM (19, 20). Aunque no se excluye la posibilidad de una mínima fracción de metabolismo para el óxido nitroso, puede considerarse que su eliminación, así como la del xenón, ocurre solamente por vía respiratoria.

Como puede deducirse de las descripciones que se han presentado previamente, tanto el xenón como el óxido nitroso parecen presentar ciertas similitudes en sus mecanismos de acción, en particular por el hecho de que su acción sobre los receptores NMDA es especialmente potente y de que ambos fármacos tienen la capacidad de modificar la transmisión colinérgica a distintos niveles (11, 12).

Aunque se ha reportado que el valor puede ser menor (10, 21), se acepta en general que el xenón presenta una CAM de alrededor de 70 %, mientras que la CAM del Óxido Nitroso es de 105 % (15); esto implica que en condiciones no hiperbáricas podría lograrse la anestesia inhalatoria en algo más de 50 % de los pacientes con el uso de xenón como agente único, mientras que en las mismas condiciones no se logra ni en la cuarta parte de la población con el uso aislado de óxido nitroso. De cualquier manera, esto no es una ventaja significativa ya que en solo uno de cada dos pacientes la anestesia general con uso único de xenón sería posible, no habiendo forma de predecir a priori en qué casos sí sería factible; así pues, este

sustancialmente menor valor de CAM del xenón no eximiría de la necesidad de usarlo en combinaciones con agentes volátiles, que es lo que se hace con el óxido nitroso.

El coeficiente de partición Sangre: Gas del xenón es sin duda el menor de todos los agentes actualmente en uso, pues mientras que el del Óxido Nitroso es de 0,47, el del Xenón se reporta como menor de 0,20, pudiendo en realidad tener un valor tan bajo como 0,11 (6, 10, 15, 22). Desde el punto de vista teórico, esta diferencia implica que la inducción anestésica con xenón es mucho más rápida que con óxido nitroso, pero hay que considerar que la inducción con este último agente se puede lograr en poco tiempo, por lo que la reducción adicional podría no ser tan importante desde el punto de vista clínico; esto es más cierto aún al considerar que la inducción anestésica se logra también con rapidez y seguridad con el uso de agentes volátiles o intravenosos (21).

La diferencia citada respecto al coeficiente de partición Sangre: gGas también sugiere una más rápida emergencia de la anestesia con Xenón al compararlo con Óxido Nitroso; empero, aunque la diferencia existe y supuestamente no depende de la duración de la intervención, la misma sería solo de moderada significancia clínica (23, 24).

El xenón y el óxido nitroso causan mínimos cambios hemodinámicos y neurohormonales, con una aparente ventaja leve-moderada a favor del xenón (6, 25-27), que también generaría menor depresión miocárdica (8, 31). Aunque ambos agentes se asocian a cambios pequeños de la resistencia de la vía aérea, en este caso, con leve desventaja para el xenón, que tiende más a aumentarla (28-30).

La toxicidad importante con el uso de óxido nitroso es muy rara y los casos más graves son los de Hipertermia Maligna, que no parece ser desencadenada por el xenón en los susceptibles (6, 32). Además, por su capacidad de alterar el metabolismo de los folatos, el óxido nitroso tiene potencial hematotóxico, teratogénico y fetotóxico, si bien el mismo es limitado (33); de esta manera, el xenón no solamente sería más seguro para los pacientes sino que también se relacionaría con un sustancialmente menor riesgo ocupacional (6).

El xenón no altera el flujo sanguíneo cerebral y esta característica, en conjunto con su posible mecanismo inhibitor de receptores NMDA, le confiere características neuroprotectoras en una amplitud que el óxido nitro no parece poseer a pesar de su posible acción glutamérgica (8, 31).

Aunque la eliminación de eliminación del xenón se da solo por vía respiratoria y aunque la misma es relativamente rápida, una quinta parte del gas puede retenerse en el intestino y el tejido graso hasta dos horas después de la anestesia, si bien la presión intrainestinal no se afecta, como si puede ocurrir al usar óxido nitroso (6, 10, 15).

Desde el punto de vista ecológico, debe recordarse que el xenón es un elemento presente de manera natural en la atmósfera, por lo que no puede considerarse un contaminante; no tiene ningún efecto deletéreo sobre la capa de ozono, como sí lo tienen el óxido nitroso y la mayoría de los líquidos volátiles usados como anestésicos (5, 6, 8). El óxido nitroso es 230 veces más potente que el dióxido de carbono como fuente de efecto invernadero, pero el xenón no contribuye con el mismo ni con el calentamiento global (5, 6, 8).

El argumento fundamental en contra del uso extendido del xenón en anestesia no es más que su aún muy elevado costo. El xenón es un elemento que debe extraerse de la atmósfera mediante procedimientos sumamente complejos, mientras que el óxido nitroso es un compuesto que puede ser sintetizado a un costo muy bajo. Nakata y col (34) reportaron en 1999 que el costo de una anestesia de 4 horas con xenón es de alrededor de 356 dólares, en contraste con solo 52 dólares para la anestesia con combinación de óxido nitroso e isoflurano (34).

Es importante señalar que esta ya apreciable diferencia de siete veces en el costo es aún mayor para procedimientos de corta duración, porque la mayor parte de la pérdida de xenón se produce al principio de la anestesia. Si se lograra el desarrollo de una técnica alternativa para la remoción del nitrógeno, el costo señalado de 356 pasaría a solo 108 dólares, asumiendo la disponibilidad de un sistema de circuito cerrado (31). Desafortunadamente, debe señalarse que tras una disminución inicial del costo del xenón por la mejoría de los procesos de extracción, entre los años 1999 y 2000 el costo aumentó, llegando a duplicarse, gracias al notable incremento de la

demanda de este gas en la industria de las telecomunicaciones (6); por esta razón, los cálculos presentados por Nakata y col (34) pueden representar una subestimación importante en la actualidad.

CONCLUSIÓN

Aunque el óxido nitroso es sin duda un agente muy eficaz y de toxicidad sumamente reducida, es innegable que el xenón es notablemente mejor para su uso en Anestesiología. Sin embargo, la diferencia de costos es aún tan grande que el reemplazo en gran escala del óxido nitroso por xenón, especialmente en países en desarrollo como Venezuela, no debe ser esperado para un futuro cercano, aún si se logra la creación de sistemas de recuperación de xenón mucho más eficaces que los disponibles actualmente.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kennedy RR, Stokes JW, Downing P. Anaesthesia and the 'inert' gases with special reference to Xenon. The blood-gas partition coefficient of xenon may be lower than generally accepted. *Anaesth Intensive Care* 1992; 20(1): 66 – 70.
2. Urban BW, Bleckwenn M. Concepts and correlations relevant to general anaesthesia. *Br J Anaesth* 2002; 89(1): 3 – 16.
3. Gilsanz F. Anestesia Inhalatoria. *Farmacología de los Anestésicos Inhalatorios. Parte I. Rev Venez Anestesiol* 2002; 7(2): 264 – 99.
4. Goto T. Is there a future for xenon anesthesia? *Can J Anaesth.* 2002; 49(4): 335 – 8.
5. Joyce JA. Xenon: Anesthesia for the 21st century. *AANA J* 2000; 68(3): 259 – 64.
6. Marx T, Schmidt M, Schirmer U, Reinelt H. Xenon Anaesthesia. *J R Soc Med* 2000; 93: 513 – 7.
7. Sanders RD, Ma D, Maze M. Xenon: Elemental anaesthesia in clinical practice. *Br Med Bull.* 2005 22; 71: 115 – 35.

8. Sanders RD, Franks NP, Maze M. Xenon: No stranger to anaesthesia. *Br J Anaesth*, 2003; 91(5): 709 – 17.
9. Franks, N.P., Dickinson, R., de Sousa, S.L.M., Hall, A.C., and Lieb, W.R. How does xenon produce anaesthesia? *Nature* 1998, 396: 324.
10. Hecker K, Baumert JH, Horn N, Rossaint R. Xenon, a modern anaesthesia gas. *Minerva Anesthesiol*. 2004; 70(5): 255 – 60.
11. Tanner JW. Mechanism of Inhalational Anesthetics. *Curr Anesthesiol Rep* 2000, 2: 347 – 52.
12. Yamakura T, Harris A. Effects of Gaseous Anesthetics Nitrous Oxide and Xenon on Ligand-gated Ion Channels. *Anesthesiology* 2000; 93: 1095 – 101.
13. Shichino T, Murakawa M, Adachi T, Miyazaki Y, Segawa H, Fukuda K, Mori K. Effects of xenon on acetylcholine release in the rat cerebral cortex in vivo. *Br J Anaesth* 2002; 88(6):866 – 8.
14. Fox AJ, Rowbotham DJ. Recent Advances. *Anaesthesia*. *BMJ* 1999; 319(28): 557 – 60.
15. Evers AS, Crowder CM. General Anesthetics. En: Hardman JG & Limbird LE (ed): *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. McGraw-Hill. 10° edición. New York. 2001. p: 337 – 65.
16. Fujinaga M. Recent advances in understanding the actions and toxicity of nitrous oxide. *Anaesthesia* 2000; 55: 311 – 4.
17. Guo TZ, Davies MF, Kingery WS, Patterson AJ, Limbird LE, Maze M. Nitrous Oxide Produces Antinociceptive Response Via Alpha 2B and/or Alpha 2C adrenoreceptors in mice. *Anesthesiology* 1999; 90: 470 – 6.
18. Sawamura S, Kingery WS, Davies MF, Agashe GS, Clark JD, Kobilka BK, Hashimoto T, Maze M. Antinociceptive Action of Nitrous Oxide is Mediated by Stimulation of Noradrenergic Neurons in the Brainstem and Activation of Alpha 2B Adrenoceptors. *J Neuroscience* 2000; 20: 9242 – 51.
19. Petersen-Felix S, Luginbuhl M, Schnider TW, Curatolo M, Arendt-Nielsen L, Zbinden AM. Comparison of the analgesic potency of xenon and nitrous oxide in humans evaluated by experimental pain. *Br J Anaesth* 1998; 81(5): 742 – 7.
20. Yagi M, Mashimo T, Kawaguchi T, Yoshiya I. Analgesic and hypnotic effects of subanaesthetic concentrations of xenon in human volunteers: Comparison with nitrous oxide. *Br J Anaesth* 1995; 74(6): 670 – 3.
21. Nakata Y, Goto T, Morita S. Comparison of inhalation inductions with xenon and sevoflurane. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1997; 41(9): 1157 – 61.
22. Goto T, Suwa K, Uezono S, Ichinose F, Uchiyama M, Morita S. The blood-gas partition coefficient of xenon may be lower than generally accepted. *Br J Anaesth* 1998; 80(2): 255 – 6.
23. Goto T, Saito H, Nakata Y, Uezono S, Ichinose F, Morita S. Emergence times from xenon anaesthesia are independent of the duration of anaesthesia. *Br J Anaesth* 1997; 79(5): 595 – 9.
24. Goto T, Saito H, Shinkai M, Nakata Y, Ichinose F, Morita S. Xenon provides faster emergence from anaesthesia than does nitrous oxide-sevoflurane or nitrous oxide-isoflurane. *Anesthesiology* 1997; 86(6): 1273 – 8.
25. Boomsma F, Rupprecht J, Man in 't Veld AJ, de Jong FH, Dzoljic M, Lachmann B. Haemodynamic and neurohumoral effects of xenon anaesthesia. A comparison with nitrous oxide. *Anaesthesia* 1990; 45(4): 273 – 8.
26. Lachmann B, Armbruster S, Schairer W, Landstra M, Trouwborst A, Van Daal GJ, Kusuma A, Erdmann W. Safety and efficacy of xenon in routine use as an inhalational anaesthetic. *Lancet* 1990; 335(8703): 1413 – 5.
27. Goto T, Hanne P, Ishiguro Y, Ichinose F, Niimi Y, Morita S. Cardiovascular effects of

- xenon and nitrous oxide in patients during fentanyl-midazolam anaesthesia. *Anaesthesia*. 2004; 59(12): 1178 – 83.
28. Baumert JH, Reyle-Hahn M, Hecker K, Tenbrinck R, Kuhlen R, Rossaint R. Increased airway resistance during xenon anaesthesia in pigs is attributed to physical properties of the gas. *Br J Anaesth*. 2002; 88(4): 540 – 5.
29. Calzia E, Stahl W, Handschuh T, Marx T, Froba G, Bader S, Georgieff M, Radermacher P. Respiratory mechanics during xenon anaesthesia in pigs: comparison with nitrous oxide. *Anesthesiology*. 1999; 91(5): 1378 – 86.
30. Zhang P, Ohara A, Mashimo T, Imanaka H, Uchiyama A, Yoshiya I. Pulmonary resistance in dogs: A comparison of xenon with nitrous oxide. *Can J Anaesth*. 1995; 42(6): 547 – 53.
31. Fink H, Blobner M, Bogdanski R, Hänel F, Werner C, Kochs E. Effects of xenon on cerebral blood flow and autoregulation: Experimental study in pigs. *Br J Anaesth* 2000; 84(2): 221 – 5.
32. Froeba G, Marx T, Pazhur J, Baur C, Baeder S, Calzia E, Eichinger HM, Radermacher P, Georgieff M. Xenon does not trigger malignant hyperthermia in susceptible swine. *Anesthesiology*. 1999; 91(4): 1047 – 52.
33. Wyatt SS. An absolute contraindication to nitrous oxide. *Anaesthesia* 1999; 54: 307.
34. Nakata Y, Goto T, Niimi Y, Morita S. Cost analysis of xenon anesthesia: a Comparison with nitrous oxide-isoflurane and nitrous oxide-sevoflurane anesthesia. *J Clin Anesth* 1999; 11(6): 477 – 81.